

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 816 212

(21) N° d'enregistrement national : 00 14111

(51) Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 31/00, A 61 K 9/12, A 61 P 9/10, 29/00, 7/02

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 03.11.00.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 10.05.02 Bulletin 02/19.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

(57) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(71) Demandeur(s) : AIR LIQUIDE SANTE (INTERNATIO-  
NAL) Société anonyme — FR.

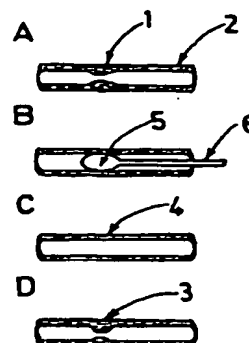
(72) Inventeur(s) : LEMAIRE MARC et LECOURT LAU-  
RENT.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : L'AIR LIQUIDE SOCIETE ANONYME  
POUR L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCE-  
DES GEORGES CLAUDE.

(54) UTILISATION DE MONOXYDE DE CARBONE (CO) DANS LE TRAITEMENT DES INFLAMMATIONS DU  
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE.

(57) L'invention concerne une utilisation de monoxyde de  
carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de car-  
bone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie d'un  
médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation  
du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal, no-  
tamment un syndrome d'ischémie / re-perfusion, une sténo-  
se, une resténose ou une aggrégation plaquettaire du  
système cardiovasculaire. Le CO peut être associé à  
d'autres produits, en particulier à du NO. L'administration de  
CO peut se faire à l'aide d'un dispositif adapté, tel un stent.



FR 2 816 212 - A1



BEST AVAILABLE COPY

Applicants: David J. Pinsky et al.  
Serial No.: 10/679,135  
Filed: October 3, 2003  
Exhibit 4

5

L'invention porte sur une utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un donneur de CO pour fabriquer tout ou partie d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir une pathologie inflammatoire et/ou proliférative du système cardio-vasculaire chez l'homme ou l'animal, en particulier une pathologie résultant d'un syndrome d'ischémie / re-perfusion, d'une sténose, d'une re-sténose..., notamment tout ou partie d'un médicament gazeux inhalable.

Il est connu que la thrombose artérielle est la conséquence d'une formation intra-vasculaire, notamment une plaque d'athérome due par exemple à des dépôts de cholestérol sur les parois internes des vaisseaux.

Or, les dépôts artério-scléreux réduisent le diamètre des artères et diminuent donc la circulation artérielle en aval du thrombus.

Cette réduction de l'oxygénation tissulaire entraîne une destruction cellulaire responsable d'un infarctissement du tissu musculaire, tel l'infarctus du myocarde, pouvant aller jusqu'à la mort de l'organe infarcté et mettre en jeu le pronostic vital.

Plusieurs agents médicamenteux ont été essayés comme anti-thrombotiques, tels l'aspirine, la prostaglandine E1, les inhibiteurs sélectifs du thromboxane A2, les inhibiteurs sélectifs de la thrombine, les bloqueurs du récepteur GPIIb/IIIa des plaquettes, les activateurs du plasmogène tissulaire, les streptokinases, l'héparine...

Cependant, le traitement le plus répandu reste l'angioplastie qui est une technique interventionnelle mettant habituellement en œuvre un dispositif à un ballonnet gonflable ou, plus récemment, un faisceau laser ou un dispositif de raclement.

En effet, l'angioplastie coronaire est une technique médicale basée sur un "rabotage" interne du vaisseau visant à éliminer mécaniquement les artérioscléreux.

Le phénomène de resténose est également décrit notamment dans  
5 les documents suivants : *Genetic risk factors and restenosis after percutaneous coronary interventions*, A. Kastrati et al., Deutsches Herzzentrum Muenchen, 25 février 2000 ; *Endoprothèses coronaires à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde : mise au point*, P Le Corvoisier et al, STV n°3, vol. 11, mars 1999 ; *Stents coronariens : expérience clinique et*  
10 *rapport coûts-efficacité*, H.Z. Noorani, fév. 1997 ; *Les maladies cardiovasculaires*, Fondation pour la Recherche Médicale, J.B. Michel et al, Mars 1997.

Les figures 1 et 2 ci-annexées schématisent le processus (étapes A à D successives sur Fig. 1) de traitement par angioplastie d'une artère 2 ayant  
15 une lésion de type sténose 1 au moyen d'un cathéter 6 intra-artériel.

Lors de l'intervention, l'extrémité aval du cathéter 6 intra-artériel munie d'un ballonnet 5 est introduite dans l'artère 2 et le ballonnet 5 est gonflé à haute pression, plaquant ainsi les dépôts ou sténose 1 obstruant la lumière du vaisseau 2 contre la paroi artérielle.

20 Si cette méthode permet de restaurer le plus souvent la circulation artérielle grâce à une "réparation" 4 de l'artère lésée qu'elle permet d'obtenir, elle provoque aussi inévitablement des dégâts dans la paroi artérielle causée par le ballon 5 pouvant conduire à une resténose 3, dans 30 à 50 % des cas dans les 6 mois suivant l'intervention.

25 En effet, l'angioplastie crée des dégâts au niveau de la paroi artérielle, telles des lacérations ou fissures causées par le ballon 5, qui peuvent être responsables d'une prolifération des cellules musculaires lisses résultant d'une hyperplasie de la couche interne de la paroi vasculaire ou intima ou resténose 3.

30 Cette prolifération pourrait être due à des facteurs de croissance

BEST AVAILABLE COPY

relargués par les plaquettes lors de leur adhésion sur le site de la lésion de la paroi.

Or, une complication majeure pouvant en résulter est une rupture de la paroi de l'artère coronaire, qui nécessite alors la réalisation en urgence  
5 d'un pontage coronarien.

Un autre mécanisme à l'origine de la resténose mettrait en jeu un remodelage de la média du vaisseau induisant une vasoconstriction chronique de l'artère conduisant à la resténose .

Afin de réduire ce taux de resténose, des techniques utilisant la mise  
10 à demeure de dispositifs mécaniques tel les "stents" ont été proposés afin de maintenir ouverte l'artère.

Cependant, le phénomène de la resténose reste la complication la plus fréquente de l'angioplastie avec pose de "stent", à savoir environ 20% des patients.

15 Un autre mode de traitement est proposé par le document WO-A-96/25184 qui décrit l'utilisation de monoxyde d'azote (NO) ou d'un donneur de NO en tant que médicament pouvant traiter ou prévenir une thrombose. En effet, il a été montré expérimentalement que la molécule de NO avait une action inhibitrice de la prolifération des cellules de muscle lisse en culture.

20 Par ailleurs, le document WO-A-97/37644 décrit, quant à lui, l'utilisation de monoxyde d'azote (NO) ou de monoxyde de carbone (CO) dans le traitement des hémoglobinopathies.

Plus récemment, le monoxyde de carbone (CO) endogène synthétisé par les cellules du corps a été proposé comme la voie principale d'activité de  
25 l'hème oxydase, molécule de base du système inflammatoire chez le mammifère ; le CO endogène ayant vraisemblablement une activité de modulateur de l'hème oxydase.

Néanmoins, à ce jour, il existe toujours le besoin d'un médicament efficace pour lutter contre les phénomènes d'ischémie/reperfusion, de  
30 sténose ou de resténose vasculaire, et contre les problèmes qui sont liés à

ces phénomènes, notamment celui de la prolifération cellulaire et l'agrégation plaquettaire.

Partant de là, le problème qui se pose est de proposer une composition thérapeutique réellement efficace pour lutter contre les pathologies inflammatoires et/ou prolifératives du système cardio-vasculaire résultant d'une ischémie/re-perfusion, d'une sténose ou d'une re-sténose, notamment administrable facilement par voie inhalée.

Dit autrement, le but de la présente invention est alors de résoudre le problème ci-dessus, c'est-à-dire de proposer un produit thérapeutique permettant de traiter efficacement les pathologies inflammatoires et/ou prolifératives du système cardiovasculaire, en particulier une pathologie inflammatoire résultant d'une ischémie re-perfusion, d'une sténose ou d'une re-sténose, lequel produit thérapeutique soit aussi facile à produire au plan industriel.

L'invention concerne alors l'utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.

Selon un autre aspect, l'invention concerne aussi l'utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir un syndrome d'ischémie / re-perfusion, une sténose ou une resténose du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.

Selon encore un autre aspect, l'invention concerne l'utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une agrégation plaquettaire du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.

Dans le cadre de l'invention, par "agent donneur de monoxyde de

carbone (CO)", on entend une ou plusieurs molécules, ou un ou plusieurs produits ou substances capables de fixer et/ou de transporter une ou plusieurs molécules de CO et subséquemment de libérer et/ou relâcher la ou lesdites molécules de CO, en particulier après son administration à l'homme ou à l'animal, par exemple au niveau ou dans l'organe cible à traiter. Il va de soi que le CO endogène, c'est-à-dire le CO synthétisé directement par le corps de l'homme ou de l'animal, est exclus de la présente invention.

Par ailleurs, le terme "fabriquer" est considéré dans sons sens le plus générique et est considéré comme totalement équivalent de termes analogues tel que "préparer".

Selon le cas, l'utilisation de l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- laquelle l'inflammation ou l'agrégation plaquettaire du système cardiovasculaire résulte d'une ischémie re-perfusion, d'une sténose ou d'une re-sténose.
- le monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone (CO) est associé avec au moins un produit actif à action anti-inflammatoire pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire.
- le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est sous forme gazeuse ou d'aérosol.
- le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est associé à au moins un gaz choisi parmi le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), l'hélium, l'oxygène, l'azote et leurs mélanges, préférentiellement le monoxyde d'azote (NO).
- le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), en particulier les corticostéroïdes, les minéralostéroïdes et leurs mélanges.
- le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens non-stéroïdiens (AINS).

- le produit actif est choisi parmi les indoliques et dérivés, les arylcarboxyliques, les dérivés oxicam, les salicylés et leurs mélanges.
  - le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est associé à au moins un produit actif à action anti-thrombotique, tel PGE1, les inhibiteurs du TXA2, la streptokinase, l'urokinase, l'aleplase, l'héparine, les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, tel le REOPRO inj., les anti-aggrégants plaquettaires, tel que aspirine, ticlopidine...
  - le médicament ou la partie de médicament est sous forme inhalable, de préférence sous forme gazeuse ou d'aérosol.
  - le monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone entre dans la composition d'un médicament administrable par voie inhalée, entérale, parentérale, transcutanée ou transdermique.
  - le médicament contient une quantité thérapeutiquement efficace de monoxyde de carbone (CO), de préférence la quantité de CO est comprise entre 1 ppb et 1000 ppm, préférentiellement inférieure à 600 ppm.
  - le médicament contient une quantité de monoxyde de carbone (CO) inférieure à 500 ppm.
- En résumé, la présente invention est basée sur la mise en évidence par les inventeurs que le monoxyde de carbone (CO), habituellement présenté comme un gaz toxique, peut être utilisé à des fins thérapeutiques et, plus précisément, que le CO peut avoir une activité thérapeutique de par ses propriétés anti-proliférative et anti-aggrégante plaquettaire.
- De là, le monoxyde de carbone (CO) est susceptible d'être utilisé pour combattre des troubles ou pathologies variées chez l'homme, en particulier toute pathologie inflammatoire et/ou proliférative résultant d'une ischémie re-perfusion, d'une sténose ou d'une re-sténose.
- Bien que le mode d'action du CO ne soit pas totalement connu à ce jour, il est vraisemblable que celui-ci ne soit pas forcément lié à la voie CGMP-cyclique comme démontré avec le NO.

L'activité du CO est plus probablement liée à une autre voie faisant intervenir une protéine-kinase mitogène activé (MAP).

Cette activité anti-inflammatoire par une autre voie que la CGMP-cyclique conforte l'association des deux molécules gazeuses NO et CO. Il est logique de penser que l'action anti-inflammatoire et anti-proliférative du mélange NO/CO soit plus importante que celle des deux molécules prise isolément ; en d'autres termes, que ces deux molécules agissent en synergie.

On peut donc dire que l'utilisation de CO, éventuellement couplé à du NO, ouvre donc de nouvelles possibilités thérapeutiques dans le domaine de l'inflammation et de la prolifération cellulaire des parois vasculaires.

L'administration du CO peut se faire par voie inhalée, c'est-à-dire que le CO est administré au patient via son tractus respiratoires au moyen d'un dispositif de fourniture de CO, tel un ventilateur d'assistance respiratoire auquel vient se raccorder une source de CO de manière à administrer le CO au patient par l'intermédiaire d'un masque respiratoire, de lunettes respiratoires ou d'une canule.

L'administration du CO gazeux peut se faire soit de façon continu, soit de façon pulsée, c'est-à-dire pendant toute ou partie de chaque phase inspiratoire du patient. Dans le deuxième cas, la détection du début et/ou de la fin de chaque phase inspiratoire et/ou expiratoire se fait classiquement au moyen d'un dispositif adapté à cet effet.

Lorsqu'on délivre du CO sous forme gazeuse par voie inhalée à un patient, on prend garde à ce que le gaz respiratoire administré au patient contienne, outre le CO ou le donneur de CO, de l'oxygène en quantité non-hypoxique, c'est-à-dire une proportion suffisante pour assurer une ventilation correcte du patient, tel de l'air ou un mélange gazeux contenant de l'ordre de 19 à 23 % d'oxygène, le reste étant un ou plusieurs gaz inertes, tel l'azote.

Dans le cadre de la mise en œuvre d'une méthode de traitement



2816212

8

thérapeutique selon l'invention, l'administration du CO ou du donneur de CO se fait, par exemple, par le biais d'un dispositif de type stent .

BEST AVAILABLE COPY

Revendications

1. Utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur  
5 de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie  
d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système  
cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.
2. Utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur  
10 de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie  
d'un médicament destiné à traiter ou prévenir un syndrome d'ischémie / re-  
perfusion, une sténose ou une resténose du système cardiovasculaire chez  
l'homme ou l'animal.
- 15 3. Utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur  
de monoxyde de carbone (CO) pour fabriquer un médicament ou une partie  
d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une agrégation plaquettaire du  
système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.
- 20 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 3, dans laquelle  
l'inflammation ou l'agrégation plaquettaire du système cardiovasculaire  
résulte d'une ischémie re-perfusion, d'une sténose ou d'une re-sténose.
- 25 5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle le  
monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone  
(CO) est associé avec au moins un produit actif à action anti-inflammatoire  
pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à  
traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire.
- 30 6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle le

monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone (CO) est associé avec au moins un gaz choisi parmi le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), l'hélium, l'oxygène, l'azote et leurs mélanges, de préférence le NO.

5

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, dans laquelle le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est sous forme gazeuse ou d'aérosol.

10

8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle le médicament ou la partie dudit médicament contient, en outre, au moins un gaz additionnel choisi parmi le xénon, l'hydrogène, le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), les hydrocarbures carbonés ou fluoro-carbonés, et les mélanges de plusieurs de ces gaz.

15

9. Utilisation selon la revendication 5, dans laquelle le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), en particulier les corticostéroïdes, les minéralostéroïdes et leurs mélanges.

20

10. Utilisation selon la revendication 5, dans laquelle le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens non-stéroïdiens (AINS).

25

11. Utilisation selon l'une des revendications 5 ou 10, dans laquelle le produit actif est choisi parmi les indoliques et dérivés, les arylcarboxyliques, les dérivés oxicam, les salicylés et leurs mélanges.

30

12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 11, dans laquelle le médicament ou la partie de médicament est sous forme inhalable, de

préférence sous forme gazeuse ou d'aérosol.

13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, dans laquelle le monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone  
5 entre dans la composition d'un médicament administrable par voie inhalée, entérale, parentérale, transcutanée ou transdermique.

14. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 13, dans laquelle le médicament contient une quantité thérapeutiquement efficace de monoxyde  
10 de carbone (CO), de préférence la quantité de CO est comprise entre 1 ppb et 1000 ppm, préférentiellement inférieure à 600 ppm.

15. Utilisation selon la revendication 5, dans laquelle le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est associé à au moins un produit actif à action anti-thrombotique, au moins un inhibiteur du TXA2, la streptokinase, l'urokinase, l'aleplase, l'héparine, au moins un antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa, au moins un anti-aggrégant plaquettaire ou la ticlopidine.

20 16. Monoxyde de carbone (CO) ou donneur de monoxyde de carbone (CO) sous forme gazeuse ou sous forme d'aérosol en tant que médicament ou partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire, un syndrome d'ischémie / re-perfusion, une sténose, une resténose et/ou une agrégation plaquettaire du système  
25 cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.

17. Mélange sous forme gazeuse ou sous forme d'aérosol contenant du monoxyde de carbone (CO) ou un donneur de monoxyde de carbone (CO) associé à du monoxyde d'azote (NO) ou un donneur de monoxyde de  
30 d'azote (NO) en tant que médicament ou partie d'un médicament destiné à

traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire, un syndrome d'ischémie / re-perfusion, une sténose, une resténose et/ou une agrégation plaquettaire du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.

5

18. Mélange sous forme gazeuse ou sous forme d'aérosol de monoxyde de carbone (CO) ou d'un donneur de monoxyde de carbone (CO) associé à du monoxyde d'azote (NO) ou un donneur de monoxyde de d'azote (NO) et au moins un produit actif en tant que médicament ou partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation du système cardiovasculaire, un syndrome d'ischémie / re-perfusion, une sténose, une resténose et/ou une agrégation plaquettaire du système cardiovasculaire chez l'homme ou l'animal.

10

15

19. Mélange selon la revendication 18, dans lequel le produit actif est choisi parmi les composés à action anti-thrombotique, les inhibiteurs du TXA2, la streptokinase, l'urokinase, l'aleplase, l'héparine, les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, les anti-aggrégants plaquettaires ou la ticlopidine.

20

20. Mélange selon la revendication 18, contenant (en volume) de 100 ppb à 500 ppm de NO, moins de 10% de CO<sub>2</sub>, de 20 à 85 % d'hélium, de 18 à 50% d'oxygène et de 10 à 99.999% d'azote.

25

21. Mélange gazeux ou sous forme d'aérosol de monoxyde de carbone (CO) ou d'un donneur de monoxyde de carbone (CO), éventuellement associé à du monoxyde d'azote (NO) ou un donneur de monoxyde de d'azote (NO), et contenant au moins un gaz choisi parmi le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), l'hélium, l'oxygène, l'azote et leurs mélanges et éventuellement au moins un gaz additionnel choisi parmi le xénon, l'hydrogène, le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), les hydrocarbures carbonés ou

30

fluoro-carbonés, et leurs mélanges.

22. Récipient de fluide sous pression, notamment une bouteille de gaz, contenant un gaz ou un mélange gazeux selon l'une des revendications

5 16 à 21.

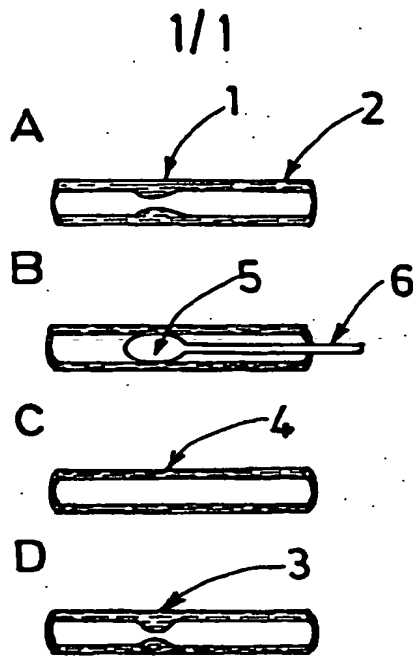


FIG.1

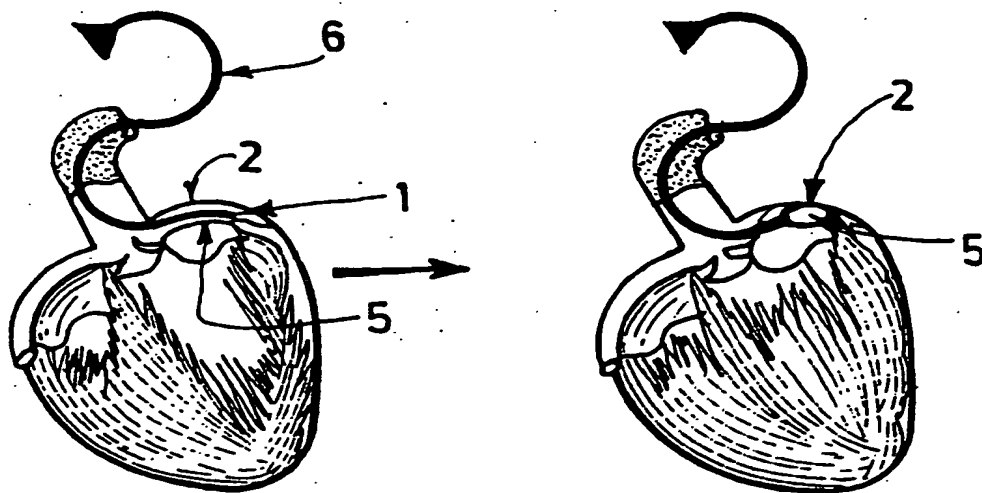


FIG.2

**INPI**  
INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

2816212

**N° d'enregistrement  
national**

FA 593784  
FR 0014111

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D, X	WO 97 37644 A (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 16 octobre 1997 (1997-10-16)  * revendications 1, 2, 12, 14 *	1, 6, 7, 10-12, 14, 15	A61K31/00 A61K9/12 A61P9/10 A61P29/00 A61P7/02
X	WO 98 13058 A (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 2 avril 1998 (1998-04-02) * revendications 1, 11, 15-18 * * page 21, ligne 4-10 *	1-3, 5-7, 12, 14-16, 20	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (INCL. 7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
25 mai 2001		Peeters, J	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : artère-plex technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

P.O. FORM 1503 12.00 (PO4C14)

**BEST AVAILABLE COPY**



TRANSLLEGAL, LLC

TRANSLATION OF FRENCH\_P

- 19 Republic of France  
National Institute of Patent Rights  
Paris
- 11 Publication number: 2816212  
21 International registration number: 00 14111  
51 International Cl: A 61 K 31/00, A 61 K 9/12, A 61 P /10, 29/00, 7/02
- 12 Patent application
- 22 Date of filing: 03.11.00  
30 Priority  
43 Date filing made public: 10.05.02 Bulletin 02/19  
50 List of documents cited in the preliminary research report: reported at the end of this document  
60 References to other national related documents  
71 Applicant: Air Liquide Health (International) Corporation [literally: Anonymous Company] – Fr.  
72 Inventor(s): Marc Lemaire and Laurent Lecourt  
73 Incumbent(s):  
74 Agent: Air Liquide – a corporation for studying and exploiting the processes of Georges Claude.
- 54 The use of carbon monoxide (CO) in the treatment of inflammations of the cardiovascular system.
- 57 The invention concerns the use of carbon monoxide (CO), or a donor agent of carbon monoxide (CO), to make a medicine, or part of a medicine, designed to treat or prevent the inflammation of the cardiovascular system in humans or animals, in particular ischaemic or reperfusion syndrome, stenosis, restenosis or platelet aggregation of the cardiovascular system. CO can be combined with other products, in particular NO. CO can be administered with a suitable device, such as a stent.

TRANSLEGAL, LLC

TRANSLATION OF FRENCH\_P

The invention concerns the use of carbon monoxide (CO), or a donor agent of carbon monoxide (CO), to make all or part of a medicine designed to treat or prevent an inflammatory and/or proliferative pathology of the cardiovascular system in humans or animals. It concerns, in particular, pathologies resulting from an ischaemic/reperfusion syndrome, stenosis, restenosis etc, in particular, all or part of a gaseous medicine that may be inhaled.

We know that arterial thrombosis is caused by an intravascular formation, in particular, a patch of atheroma, caused, for example, by cholesterol deposits on the internal walls of the vessels.

However, arteriosclerosis deposits reduce the diameter of the arteries and therefore diminish the arterial circulation downstream of the thrombus.

This reduction in tissue oxygenation results in cellular destruction which causes an infarction of the muscular tissue, such as myocardial infarction, which can lead to the death of the infarcted organ and be life-threatening.

Several drugs have been tried as anti-thrombotics, such as aspirin, prostaglandin E1, selective inhibitors of thromboxane A2, selective inhibitors of thrombin, GPIIb/IIIa receptor blockers of platelets, plasmagenic tissue activators, streptokinases, heparin etc.

However, the most widespread treatment remains angioplasty, which is an interventionary technique in which an inflatable balloon device is used. More recently, a laser beam or scraping device has been used.

Coronary angioplasty is a medical technique, which is in fact based on an internal 'planing' of the vessel for purposes of mechanically eliminating the arteriosclerosis.

The phenomenon of restenosis is also described, in particular in the following documents: *Genetic risk factors and restenosis after percutaneous coronary interventions*, A. Kastrati et al., Deutsches Herzzentrum Muenchen, 25 February 2000; *Endoprotheses coronaries a la phase aiguë de l'infarctus du myocarde: mise au point (Coronary endoprotheses in the acute phase of myocardial infarction: update)*, P Le Corvoisier et al, STV No. 3, Vol 11, March 1999; *Stents coronariens: experience clinique et rapports couts-efficacite (Coronary stents: clinical experience and the cost-effectiveness ratio)*, H.Z. Noorani, Feb 1997; *Les maladies cardiovasculaires (Cardiovascular diseases)*, Fondation pour la Recherche Medical (Medical Research Foundation), J.B. Michel et al, March 1997.

TRANSLLEGAL, LLC

TRANSLATION OF FRENCH\_P

Figures 1 and 2 below show the process (steps A to D on Fig 1) of using angioplasty to treat an artery (2) that has a stenosis-type lesion (1) using an intra-arterial catheter (6).

During the intervention, the extremity downstream of the intra-arterial catheter (6) equipped with a balloon (5) and is introduced into the artery (2) and the balloon (5) is inflated under high pressure, thereby pinning the deposits or stenosis (1) which are obstructing the path of vessel (2) against the arterial wall.

This method may make it possible to restore arterial circulation in most cases, thanks to the 'repair job' (4) of the artery which it makes possible, but it also inevitably causes damage to the arterial wall from the balloon (5), and this can lead to a restenosis (3) in 30 to 50% of cases in the six months following the operation.

In fact, angioplasty damages the internal arterial wall. It causes lacerations or tears from the balloon (5), and these may be responsible for a proliferation of smooth muscle cells, which results in hyperplasia of the internal layer of the vascular wall or intima or restenosis (3).

This proliferation could be due to growth factors re-released by the platelets when they are attached to the lesion site of the wall.

However, a major complication can be caused by this: the coronary artery wall may rupture which would then require an urgent coronary bypass.

Another mechanism at causing restenosis risks the remodelling of the vessel medium, inducing a chronic vasoconstriction of the artery and resulting in restenosis.

To reduce the restenosis rate, techniques using permanent mechanical devices like stents have been proposed in order to keep the artery open.

However, the restenosis phenomenon remains the most frequent complication from angioplasty with stent insertion, i.e. about 20% of patients.

Another treatment method is proposed in document WO-A-96/25184 which describes the usage of nitrogen monoxide (NO) or a donor of NO as a medicine that could treat or prevent a thrombosis. It was demonstrated in experiments that the NO molecule had an inhibitory effect on the proliferation of smooth muscle cells in culture.

Moreover, document WO-A-97/37644 describes the use of nitrogen monoxide (NO) or carbon monoxide (CO) in the treatment of hemoglobinopathies.

More recently, it has been suggested that endogenous carbon monoxide (CO) synthesised by the body cells is the main activity route of haem oxydase, a

TRANSLEGAL, LLC

TRANSLATION OF FRENCH\_P

base molecule in the inflammatory system of mammals: endogenous CO modulates haem oxydase.

Nevertheless, an effective drug is still needed today to fight the phenomena of ischaemia and reperfusion, vascular stenosis and restenosis and the problems associated with these phenomena, in particular cellular proliferation and platelet aggregation.

From here, the problem is proposing an effective therapeutic composition to fight the inflammatory and/or proliferative pathologies of the cardiovascular system that are the result of ischaemia/reperfusion, stenosis or restenosis, in particular one which can be easily inhaled.

In other words, the goal of this invention is to solve the above problem, i.e. to propose a therapeutic product that enables the inflammatory and/or proliferative pathologies of the cardiovascular system to be treated effectively, in particular inflammatory pathologies caused by ischaemic reperfusion, stenosis or restenosis. The product should also be easy to produce on an industrial scale.

The invention therefore is about the use of carbon monoxide (CO), or a donor agent of carbon monoxide (CO), to make a medicine, or part of a medicine, designed to treat or prevent the inflammation of the cardiovascular system in humans and animals.

Another aspect of the invention also concerns the use of carbon monoxide (CO), or a donor agent of carbon monoxide (CO), to make a medicine, or part of a medicine, designed to treat or prevent ischaemic/reperfusion syndrome, stenosis or restenosis of the cardiovascular system in humans and animals.

Yet another aspect of the invention concerns the use of carbon monoxide (CO), or a donor agent of carbon monoxide (CO), to make a medicine, or part of a medicine, designed to treat or prevent platelet aggregation in the cardiovascular system in humans and animals.

Within the framework of the invention, when we write 'donor agent of carbon monoxide (CO)', we mean one or several molecules, or one or several products or substances capable of fixing and/or transporting one or several CO molecules and subsequently liberating and/or releasing the CO molecule(s), in particular after they have been administered to people or animals, for example, in the target organ to be treated. It goes without saying that the endogenous CO, i.e. the CO synthesised directly by the human or animal body, is excluded from this invention.

Moreover the term 'make' is meant in its most generic sense and should be understood as the complete equivalent to similar terms such as 'prepare'.

Depending on the situation, the use of the invention can comprise one or several of the following characteristics:

- where the inflammation or platelet aggregation of the cardiovascular system results in ischaemic reperfusion, stenosis or restenosis.
- Carbon monoxide (CO), or the donor agent of carbon monoxide (CO), is combined with at least one active product with an anti-inflammatory action to treat or prevent an inflammation of the cardiovascular system.
- Carbon monoxide (CO), or the donor of carbon monoxide (CO), is in gaseous or aerosol form.
- Carbon monoxide (CO), or the donor of carbon monoxide (CO), is combined with at least one gas chosen from nitrogen monoxide (NO), carbon dioxide (CO<sup>2</sup>), helium, oxygen, nitrogen and their mixtures, preferably nitrogen monoxide (NO).
- The active product with an anti-inflammatory action is chosen from the steroidal anti-inflammatory drugs (SAIDs), in particular, corticosteroids, mineralosteroids and their compounds.
- The active product with an anti-inflammatory action is chosen from the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
- The active product is chosen from the indolics and their derivatives, arylcarboxylics, oxicam derivatives, salicylics and their compounds.
- Carbon monoxide (CO), or the donor of carbon monoxide (CO), is combined with at least one active product with an anti-thrombotic action, such as PGE1, TXA2 inhibitors, streptokinase, urokinase, alteplase, heparin, GPIIb/IIIa receptor antagonists, such as ReoPro inj, platelet anti-aggregants such as aspirin, ticlopidine etc.
- The medicine or part of the medicine can be inhaled, preferably as a gas or in aerosol form.
- Carbon monoxide (CO), or the donor agent of carbon monoxide (CO), enters the composition of the medicine to be administered by inhalation, enterally, parenterally, transcutaneously or transdermically.
- The medicine contains a quantity of carbon monoxide (CO) which is therapeutically effective. The quantity of CO should preferably comprise between 1ppb and 1000ppm, preferably less than 600ppm.
- The medicine contains a quantity of carbon monoxide (CO) less than 500ppm.

In summary, this invention is based on the evidence provided by the inventors that carbon monoxide (CO), often presented as a poisonous gas, can be used for therapeutic measures. More precisely, that CO can have a therapeutic activity because of its anti-proliferative and anti-platelet properties.

Carbon monoxide (CO) can therefore be used to fight various problems or pathologies in humans, in particular, any inflammatory and/or proliferative pathology resulting from an ischaemic reperfusion, stenosis or restenosis.

TRANSLEGAL, LLC

TRANSLATION OF FRENCH\_P

Although the way in which CO acts is not entirely known at the moment, it is likely that it is not necessarily linked to the cyclical CGMP path as demonstrated with NO.

CO activity is more probably linked to another path, which causes the intervention of a Mitogen-activated protein kinase (MAP).

This anti-inflammatory activity, with a different path to the cyclical CGMP, reinforces the association of the two gaseous molecules, NO and CO. It is logical to think that the anti-inflammatory or anti-proliferative action of the NO/CO mix is greater than that of the two molecules taken in isolation. In other words, these two molecules are acting in synergy.

We can therefore say that the use of CO, possibly coupled with NO, presents new therapeutic possibilities in the field of cellular inflammation and proliferation of vascular walls.

CO can be administered by inhalation, i.e. CO is administered to the patient via his or her respiratory tract using a device that provides CO, such as a ventilator, which assists breathing. A source of CO can be connected to this, and the CO administered to the patient via the intermediary of a breathing mask, breathing glasses or a cannula.

Gaseous CO can be administered continuously or at intervals, i.e. during all or part of each inspiratory phase of the patient. In the second case, the beginning and/or end of each inspiratory and/or expiratory phase is traditionally detected using a device adapted for this.

When CO is delivered to a patient in gaseous form by inhalation, we must pay attention to what the administered respiratory gas contains, apart from CO or the CO donor, oxygen in a non-hypoxic quantity, i.e. a sufficient proportion to ensure the adequate ventilation of the patient, such as air or a gaseous mixture containing 19 to 23% oxygen, the remainder being one or several inert gases, such as nitrogen.

Within the framework of establishing a therapeutic treatment method according to the invention, CO or the CO donor can be administered, for example, via a stent-type device.

Claims

1. Using carbon monoxide (CO), or a donor agent of carbon monoxide (CO), to make a medicine, or part of a medicine, designed to treat or prevent an inflammation of the cardiovascular system in humans and animals.
2. Using carbon monoxide (CO), or a donor agent of carbon monoxide (CO), to make a medicine, or part of a medicine, designed to treat or prevent ischaemic/reperfusion syndrome, stenosis or restenosis of the cardiovascular system in humans and animals.
3. Using carbon monoxide (CO), or a donor agent of carbon monoxide (CO), to make a medicine, or part of a medicine, designed to treat or prevent platelet aggregation in the cardiovascular system in humans and animals.
4. Use, in accordance with one of claims 1 to 3, in which the inflammation or platelet aggregation of the cardiovascular system results in ischaemic reperfusion, stenosis or restenosis.
5. Use, in accordance with one of claims 1 to 4, in which carbon monoxide (CO) or the donor agent of carbon monoxide (CO) is combined with at least one active anti-inflammatory product to make a medicine or part of a medicine designed to treat or prevent an inflammation of the cardiovascular system.
6. Use, in accordance with one of claims 1 to 5, in which carbon monoxide (CO) or a donor agent of carbon monoxide (CO) is combined with at least one gas chosen from nitrogen monoxide (NO), carbon dioxide (CO<sub>2</sub>), helium, oxygen, nitrogen and their mixtures, preferably NO.
7. Use, in accordance with one of claims 1 to 6, in which carbon monoxide (CO) or a donor agent of carbon monoxide (CO) is in gaseous or aerosol form.
8. Use, in accordance with one of claims 1 to 7, in which the medicine, or part of the said medicine, contains, amongst other things, at least one additional gas chosen from xenon, hydrogen, nitrogen protoxide (NO<sup>2</sup>), carbonated or fluoro-carbonated hydrocarbons and the mixtures of these gases.
9. Use, in accordance with claim 5, in which the active anti-inflammatory product is chosen from steroidal anti-inflammatory drugs (SAIDs), in particular corticosteroids, mineralosteroids and their compounds.
10. Use, in accordance with claim 5, in which the active anti-inflammatory product is chosen from non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
11. Use, in accordance with one of claims 5 or 10, in which the active product is chosen from indolics or their derivatives, arylcarboxylics, oxicam derivatives, salicylics and their compounds.
12. Use, in accordance with one of claims 1 to 11, in which the medicine or part of the medicine can be inhaled, preferably in gaseous or aerosol form.

13. Use, in accordance with one of claims 1 to 12, in which carbon monoxide (CO) or the donor agent of carbon monoxide enters in the composition of a medicine administered by inhalation, enterally, parenterally, transcutaneously or transdermically.
14. Use, in accordance with one of claims 1 to 13, in which the medicine contains a quantity of carbon monoxide (CO) which is therapeutically effective. The quantity of CO comprises preferably between 1ppb and 1000ppm, preferably less than 500ppm.
15. Use, in accordance with claim 5, in which carbon monoxide (CO) is combined with at least one active anti-thrombotic product, at least one TXA2 inhibitor, streptokinase, urokinase, alteplase, heparin, at least one GPIIb/IIIa receptor antagonist, at least one platelet anti-aggregant or ticlopidine.
16. Carbon monoxide (CO), or a donor agent of carbon monoxide (CO), in gaseous or aerosol form as a medicine or part of a medicine designed to treat or prevent an inflammation of the cardiovascular system, ischaemic/reperfusion syndrome, stenosis, restenosis and/or platelet aggregation in humans and animals.
17. Gaseous or aerosol mixture containing carbon monoxide (CO), or a donor of carbon monoxide (CO), combined with nitrogen monoxide (NO), or a donor of nitrogen monoxide (NO), as a medicine or part of a medicine designed to treat or prevent an inflammation of the cardiovascular system, ischaemic/reperfusion syndrome, stenosis, restenosis and/or platelet aggregation of the cardiovascular system in humans and animals.
18. Mixture in gaseous or aerosol form of carbon monoxide (CO), or a donor of carbon monoxide (CO), combined with nitrogen monoxide (NO), or a donor of nitrogen monoxide (NO), and at least one active product as a medicine or part of a medicine designed to treat or prevent an inflammation of the cardiovascular system, ischaemic/reperfusion syndrome, stenosis, restenosis and/or platelet aggregation of the cardiovascular system in humans and animals.
19. Mixture, in accordance with claim 18, in which the active product is chosen from those with an anti-thrombotic action, TXA2 inhibitors, streptokinase, urokinase, alteplase, heparin, GPIIb/IIIa receptor antagonists, platelet anti-aggregants and ticlopidine.
20. Mixture, in accordance with claim 18, containing (in volume) 100ppb to 500ppm of NO, less than 10% of CO<sub>2</sub>, 20 to 85% of helium, 18 to 50% of oxygen and from 10 to 99.999% of nitrogen.
21. Gaseous or aerosol mixture of carbon monoxide (CO), or a donor of carbon monoxide (CO), possibly combined with nitrogen monoxide (NO) or a donor of nitrogen monoxide (NO) and containing at least one gas chosen from carbon dioxide (CO<sub>2</sub>), helium, oxygen, nitrogen and their compounds and possibly an additional gas, chosen from xenon, hydrogen, nitrogen protoxide (N<sub>2</sub>O), carbonated or fluoro-carbonated hydrocarbons and their mixtures.



TRANSLEGAL, LLC

TRANSLATION OF FRENCH\_P

22. Receptacle of a pressurised fluid, namely a bottle of gas, containing a gas or a gaseous mix in accordance with claims 16 to 21.

TRANSLEGAL, LLC

TRANSLATION OF FRENCH\_P

Republic of France  
National Institute of Patent Rights  
Paris

National registration number

**Preliminary research report**

Established on the base of the latest claims made before the beginning of research

**Documents considered to be relevant**

**Category**

Mention of document with an indication, if necessary, of the relevant sections

WO 97 37644 A (The General Hospital Corporation) 16 October 1997 (1997-10-16)

\*claims 1, 2, 12, 14\*

WO 98 13058 A (The Trustees of Columbia University in the City of New York)

2 April 1998 (1998-04-02)

\*claims 1, 11, 15-18\*

\*page 21, lines 4-10\*

Claim concerned

Classification given to the invention by the Patent Office

**Technical areas researched**

Date research completed

Examiner

**Category of documents quoted**

X: particular relevant in its own right

Y: particularly relevant in combination with another document in the same category

A: technological background

O: non-written divulgation

P: document insert

T: theory or principle behind the invention

E: patent document with a date prior to the application date and which has only been published on this application date or at a later date.

D: mentioned in the application

L: mentioned for other reasons

&: member of the same family, corresponding document.